

体表无创性检测生物体组织的方法及其装置

技术领域：

5 本发明涉及一种体表无创性检测生物体组织分子结构变化的方法，本发明还涉及一种检测生物体组织分子结构变化的专用装置。

背景技术：

用影像学方法检测体内组织变化，如检测发生增生、肿瘤等病变的方法，目前临
10 床上常用的有 X 光、CT 和 MRI 等。这些方法的一个共同的要求是，必须当体内已有
异物形成，并达到一定体积后，即具有“占位效应”后方可利用成像的方式检出。而
且有时即使体内已有肿物形成，但体积较小，如直径在 1 cm 以下，一般也难于检测
15 出来，往往需要用创伤性方法从体内取出组织后进行检测。这种方法中，取样的过程
会造成患者的痛苦，而且检测过程所需时间较长，往往要半小时。因此，这种检测方
法通常用在病人有自觉症状后，或用其它生化检测方法查出一定结果后才施行。比如，
在手术过程中进行的病理切片检验等。而此时往往已是疾病的中、晚期，可能错过最
佳治疗时间。因为对于许多疾病，早期诊断是治愈的关键。

已知每种物质都有其特征红外吸收谱，即只吸收某些波长而不吸收其它波长的红
外线，所以特征的红外吸收谱可以用来进行物质的定性分析。此外，由于物质的总量
20 与吸收度成正比，因此还可以利用吸收谱进行物质的定量分析。目前常用红外光谱仪
测量物质对红外辐射的吸光度(Absorbance) (或透过率)，用于研究物质分子结构的变
化。生物体组织包括有核酸、糖类、蛋白质、脂肪等，在正常情况下和病理状态下，
这些生物分子的组成、结构会有所不同。根据此原理，已有人用红外光谱检测癌细胞，
最早报道的文献如 Benedeth, Applied Spectroscopy, 1986, 40,39。但其测定也需经过复
25 杂的制样技术，费时，而且是创伤性的方法。因此迫切需要发展一种无创性的、可早
期诊断生物体组织病变的方法。

傅立叶变换红外光谱仪(简称 FT-IR)是目前最广泛应用的红外光谱仪，由光源、光
学测量系统、计算机数据处理系统、计算机接口及电子线路系统几个主要部分组成。
其中光学测量系统用来传递光学信息并检测收集数据；计算机用来处理数据和控制仪
30 器运行。FT-IR 可将所有波长的光同时传送到探测器中，探测器所接收的信号是干涉
图。在采集干涉图之后，计算机通过快速傅立叶变换的方法将干涉图转换为光谱图。
即，将干涉图中每一波长的不同吸收一一鉴别出来 (所谓傅立叶变换，就是将时间范

畴中的正弦或余弦函数与频率范畴互相变换)。(参见吴瑾光主编《近代傅立叶变换红外光谱技术及应用》,科学技术出版社,1994年)。

目前使用的FT-IR光谱仪有多种类型和型号,如有研究型、分析型、通用型及各种专用型等,但无论用何种类型的仪器进行样品测定时,都需要取一定量的待测样品,5然后置于红外光谱仪内部样品室中的有关附件上进行测量。有时样品还需预先经过处理才能适于测量,如对生物样品进行匀浆化处理等。这样的方法不仅较费时,而且不能解决直接测定生物体的问题,还会对生物样品的组织结构产生破坏。因此很需要对傅立叶变换红外光谱仪进行改进,如带有可在生物体表面采样,并直接进行测量的专用探测装置,使其可直接用于人体等生物体测定,即,可直接在身体表面进行测定。10因此还要求此仪器性能稳定,操作方便,易于移动,有更高的信噪比和检出限等。另外,直接用于生物体的检测,还要求仪器中与被检者接触部分便于反复消毒,避免交叉感染。

发明内容:

15 本发明的目的是建立一种可直接在人体表无创性测定生物体组织分子结构变化的方法。本发明的另一目的是研制一种在体检测生物体组织分子结构变化的专用装置,以便推广应用本发明的方法。

本发明提供的专用装置,是在普通傅立叶变换红外光谱仪上增加了一套附加装置:其中所用的普通傅立叶变换红外光谱仪,指测量范围为中红外的各种类型的傅立叶变换红外光谱仪,可以是按下文所述进行适当改造的或重新设计的小型傅立叶变换红外光谱仪。所述“在体”,指直接在生物体表无创性测量。

所述专用装置的附加装置包括光纤采样附件、光纤耦合部件、红外探测器部件,分述如下。

1. 光纤采样附件:由中红外光纤(包括入射光纤及出射光纤)、光纤ATR探头组成。入射光纤及出射光纤与光纤ATR探头连接。用于采集待测部位的组织信息。

25 红外光纤直径为1-3mm的实芯光纤或有金属镀层的空芯光纤,其长度可根据实际需要任意选择,实芯光纤采用的材料可以是卤化物、硫化物等能透过中红外光的材料或它们的混合物,其通光范围为:700-4000cm⁻¹;

30 光纤ATR探头可以包括多种不同的结构,如圆锥形或圆柱斜截面形,直径为3-10mm。光纤探头的材料可采用ZnSe、Ge、ZnS、Si、卤化物、硫化物等晶体材料;为保证使用中反复消毒不会影响到使用性能,可采用密封的设计,如在光纤及探

头外壁设计不锈钢保护层，或其它无机或有机高分子材料保护层，例如硅树脂和有机高分子塑料等。

光纤采样附件采用的原理是衰减全反射原理，测量时将光纤 ATR 探头直接接触患者的体表，如乳腺、腮腺、甲状腺等部位。

5 2. 光纤耦合部件：由离轴抛物镜及精密微调机构组成。其作用是把从红外光谱仪的干涉仪出来的平行光会聚为 1-3mm 的光斑，使其高效耦合进光纤采样附件的入射光纤及将出射光纤的光高效耦合进光路系统。

其中离轴抛物镜有 2 块：

精密微调机构是螺旋调位器等，用于调整抛物镜的位置，使其精确聚焦到光纤上。

10 3. 红外探测器部件：由离轴抛物镜、探测器及三维调节架组成。

其中，探测器可使用液氮制冷或电制冷方式的 MCT 探测器(碲—镉—汞)或热释电类探测器（如 TGS、DTGS、DLATGS）或光电类探测器（如 InSb），这些探测器均可通过外购方式得到。

15 离轴抛物镜可把平行光会聚到探测器上；三维调节架的作用是使经光纤耦合部件和反射镜传送过来的红外光汇聚到探测器上，使探测器接受的光的能量最大，满足整体仪器的信噪比要求。

光纤耦合部件位于干涉仪部件和红外探测器部件之间，都固定在光学台上，光纤采样附件固定在光纤耦合部件上。它们与干涉仪部件和红外光源部件构成一条完整的傅立叶变换红外光谱仪光路系统。

20 以上所述的傅立叶变换红外光谱仪的附加装置可用本领域常规的光学加工和机械加工方法，如磨制等方法进行加工。该附加装置的上述各部件中，除本文特别提到的以外，所用材料、结构及加工方法均属于本技术领域普通技术人员熟知或通用的各种材料、结构及方法。

25 本发明研制的带有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪在外观上采用一体化设计，该附加装置可设置在傅立叶变换红外光谱仪的左边（见图 1、图 2）、右边（见图 3、图 4）或中间（见图 5）。根据实际需要而灵活确定。

尽管本发明的装置的体积可以大小有所不同，内部各部件也可以有多种排列方式，这些均不影响本发明装置的性能和应用。但由于本装置在使用中需要随时改变使用场所，因此最佳的方式是仪器尽可能紧凑和小型化，使用灵活方便，且仪器内部不30 使用过多运动部件，可更好地保证仪器在搬动转移过程中不影响检测的可靠性。

由于红外仪器受光学材料特性的限制，该类仪器均对环境湿度要求较高，针对临

床应用中环境条件复杂的情况，可对本仪器外部或光路系统做密封处理，即除了在机械设计中采用密封干涉仪的设计外，还可以采用 ZnSe 等抗潮湿能力较强的窗口材料，将干涉仪、光源、光纤耦合部件、探测器等光路部分整体密封起来。仪器外部只留有连接光纤的标准接头，使用时可以方便快捷地将光纤采样附件连接上进行检测，以期达到对环境变化的最佳适应性。经密封的装置不但可以减少灰尘和潮湿空气对光学零件及精密导轨的损坏，延长仪器的寿命，还能保证环境的相对稳定，减少空气中的水分对测量结果的影响，提高仪器的信噪比。

本仪器的测量原理是：红外光源发出的红外光经红外干涉仪后形成红外干涉光，红外干涉光通过光纤耦合部件进入光纤采样附件的入射光纤，再进入光纤 ATR 探头，
10 光纤 ATR 探头直接接触人体表面待测部位（例如乳腺、腮腺、甲状腺等体表部位）采样，采样后，带有红外信息的红外干涉光进入光纤采样附件的出射光纤，再回到光纤耦合部件，经平面反射镜进入到探测器部件，探测器将红外干涉信号转换成电信号再经过 A/D 变换，变成数字信号，通过数据处理及快速傅立叶变换，最后得出带有人体组织红外信息的光谱图（光谱数据）。若结合专用计算机软件对检测信息进行处理，
15 使用便携式计算机等输出设备可即时给出所测人体组织部位是否有病变的判定结果。

用本发明的方法进行检测的操作步骤是：

用光纤 ATR 探头先扫描测定环境的空气背景，然后将探头放在受检者待测部位的皮肤表面，紧密接触，进行扫描，需用仪器的分辨率为 4 cm^{-1} 或 8 cm^{-1} ，扫描次数可为 1 次以上。得到与背景对比过的光谱，光谱范围为： $800\text{--}4000 \text{ cm}^{-1}$ 。整个检测约需
20 2 分钟即可完成。

可根据实际需要决定扫描次数，扫描次数越多，信噪比（S/N）越高，结果越准确，但花费时间也越多。通常以 32 次扫描为宜。

某一组织病变与否的标准的建立和判定，是在一定数量的健康人和患者该组织的红外光谱数据积累的基础上，经统计分析确定。如通过对大量健康人和患者的某腺体
25 光谱数据的统计分析，可确定该腺体正常和病变光谱数据标准及病变程度分级。因为同一种病变的红外光谱在不同受试者之间具有一定规律的变化，并不表现出显著性的个体差异。此外虽然测量在皮肤表面进行，患者皮下脂肪层的厚度不同也不会对检测结果有实质性的影响。据此，可以将这些有规律性的变化图谱制成计算机软件，对检测信息进行处理。如可编制出乳腺增生等病例病变的图谱处理软件，直接打印出检测
30 结果。

实际操作时，通常只需检测怀疑有病变的部位，然后将所得的光谱数据与已建立

的标准光谱数据标准进行比较。也可以对同一受检者分别测定其正常部位和怀疑有病变的部位，如甲状腺检测时，可比较两侧皮肤的红外光谱，将正常一侧的测量结果作为对照，并与已建立的腺体光谱数据标准进行比较，判断出腺体部位是否有病变及病变程度。一般来讲，病变程度越重，特征峰强度相对变化越显著。

5 应用本方法可测定活体生物组织分子结构的变化，因此可以早期检测组织的病变，包括组织增生、纤维瘤、恶性肿瘤等。本方法尤其适用于早期测定腺体部位，如乳腺、甲状腺、腮腺的病变。对于组织增生，低、中、高度的病变均可测出，腺体组织病变检测可以推测出囊肿和恶性肿瘤，且测试中受检者无任何不适感觉。

本方法操作简单，快速，准确，且对身体无任何伤害。

10 本方法是一种应用红外光谱法进行无创性(non-invasive)检测人体体表皮肤下肿物是否癌变的无创痛检测方法，只需2-3分钟即可测得光谱数据。因为肿瘤病人光谱的峰位、峰宽、谱带形状以及相对强度等与正常人有所不同。通过对大量人体体表光谱数据研究和对比分析，得到了变化的规律性和判断依据。本方法可用于某些组织癌变的早期判断。

15 1、光谱测定范围通常是 $800\text{-}4000\text{cm}^{-1}$ ；
2、适用于多种皮下组织或腺体肿瘤的体表检测，如腮腺，颌下腺，甲状腺和乳腺等；
3、适用于皮肤体表肿物或病变的检测；
4、应用中红外光纤法 ATR 探头进行检测；
20 5、分辨率常用 4cm^{-1} (8cm^{-1} , 2cm^{-1} 亦可)。

附图说明：

图1、图2是左边设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图和光路图；

25 图3、图4是右边设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图和光路图；

图5是中间设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图。

上述图中，1-5是本发明研制的附加装置的部件，其中，1是红外光纤，2是光纤ATR探头，3是红外探测器，4是平面反射镜，5是离轴抛物镜；

30 5-10是不带附加装置的傅立叶变换红外光谱仪原有的部件，其中，6是固定镜，7是动镜，8是分束器，9是聚光镜，10是激光器；

11 是红外光源。

图 6、图 7 是圆柱斜截面形光纤 ATR 探头；图 8、图 9 是圆锥形光纤 ATR 探头。

图中 12 是光纤接口，13 是探头外壳，14 是晶体材料探头。

图 10 是根据本发明对肿瘤进行判断的方法的流程图。

5 图 11 是在体测量的正常乳腺 (a)、纤维性瘤 (b) 和恶性肿瘤 (c) 的 FTIR 光谱的示例图。

具体实施方式：

实施例 1 乳腺病变检测

10 使用仪器：北京第二光学仪器厂制造的专用密封中红外光谱仪配以中红外光纤和 ATR 探头和 MCT（碲—镉—汞）检测器（液氮冷却）。

检测方法：

1. 接通电源，进行调整，使光纤输出能量最高，在 2450cm^{-1} 能量系数 (Gain=4) 约为 56。

15 2. 首先将待测乳腺部位皮肤用酒精和水清洗，然后将 ATR 探头放在待测部位皮肤上（对于已发生乳腺痛，或有肿物可触及的患者，探头应放置于病变部位外面皮肤上），进行 32 次扫描测定，依据乳腺病变的特征峰 (1000 cm^{-1} - 1800 cm^{-1} 波段和 2800 cm^{-1} - 3000 cm^{-1} 波段) 的变化（相对于正常乳腺的特征峰），与标准光谱数据对比（如图 11 所示），判定病变程度，如乳腺增生、肿瘤等。应着重观测在 1400 - 1490 cm^{-1} 波数范围内，是否存在明显不同，如 $\sim 1460\text{cm}^{-1}$, $\sim 1400\text{cm}^{-1}$ 的峰形、强度变化可以给出有关信息。

正常乳腺的特征峰是根据检测大量正常乳腺确定的。

20 3. 操作时，可结合医生手测检查等常规方法。另外根据病变面积进行确定。

25 **实施例 2 甲状腺病变检测**

按照实施例 1 所述方法和检测条件，将 ATR 探头放在经过清洗的一侧甲状腺体外表面皮肤处进行测量。根据大量正常人和一些患者测定的结果总结出的正常和病变的光谱变化的普遍规律，光谱在 2800 - 3800 cm^{-1} 以及 1000 - 1800 cm^{-1} 波段二者的差异，从光谱可以推测病变的性质和程度。如 2800 - 3000 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} - 1500 cm^{-1} 的峰形、强度变化可以给出有关信息（着重观测 1200 - 1580 cm^{-1} 波段）的变化（相对于正常甲状腺的特征峰），与标准光谱数据对比即可推测出。

实施例 3 腮腺病变检测

按照实施例 1 所述方法和检测条件，将 ATR 探头放在经过清洗的双侧腮腺体外表面皮肤处分别进行测量（其中往往一侧是出现肿物侧，另一侧的测量结果作为对照）。经对比，可发现腮腺有肿物病人两侧光谱有不对称现象。根据大量不同年龄、性别的健康人和一些患者测定的结果总结出的正常和病变的光谱变化的普遍规律，在 1000-1800 cm⁻¹ 区域内光谱反应灵敏。特别是从 1300-1650 cm⁻¹ 范围可以观察到腮腺肿瘤的良恶性和恶化程度。着重观测 1200-1580 cm⁻¹ 波段（相对于正常腮腺的特征峰），与标准光谱数据对比，判定病变程度。

10

下面，将结合图 10 所示的流程图，对本发明的方法进行描述。

首先，选定仪器工作参数，所述工作参数包括扫描速度，扫描次数，仪器分辨率，光谱范围。

然后，扫描空气背景，得到背景光谱。用酒精和水清洗待测部位皮肤，待酒精和水全部挥发后，将 ATR 探头紧贴待测处皮肤。

15 然后，进行测试。扫描皮肤光谱，分辨率为 2 或 4 或 8 cm⁻¹。但应当清楚，分辨率可以根据需要进行任意调节。

将所得光谱与数据库中正常及肿瘤光谱进行对比分析。图 11 示出了在体测量的正常乳腺（a）、纤维性瘤（b）和恶性肿瘤（c）的 FTIR 光谱的示例。

20 最后，判断该病变皮肤是否为恶性肿瘤。

以上结合实施例对本发明进行了详细的描述，但应当理解，以上优选实施例只是为了示例说明本发明的目的，而并不倾向于限制本发明。例如，所述生物体组织也可以是胆、胃、肝等其他生物组织，光谱范围为 2800-3800cm⁻¹ 和 1000-1800 cm⁻¹。

25

权 利 要 求

1. 一种检测生物体组织分子结构变化的专用装置，其特征是包括傅立叶变换红外光谱仪及一套附加装置，所述附加装置包括光纤采样附件、光纤耦合部件、红外探测器部件；所述附加装置位于傅立叶变换红外光谱仪的左边、右边或中间。
2. 权利要求 1 所述的专用装置，所述光纤采样附件由中红外入射光纤及出射光纤、光纤 ATR 探头组成，入射光纤及出射光纤与光纤 ATR 探头连接；光纤耦合部件由离轴抛物镜及精密微调机构组成；红外探测器部件由离轴抛物镜、探测器及三维调节架组成。
3. 权利要求 1 或 2 所述的专用装置，其中光纤耦合部件位于傅立叶变换红外光谱仪的干涉仪部件和红外探测器部件之间，都固定在光学台上，光纤采样附件固定在光纤耦合部件上，且上述部件与干涉仪部件及红外光源部件构成完整的傅立叶变换红外光谱仪光路系统。
4. 权利要求 1 或 2 所述的专用装置，所述光纤和光纤 ATR 探头外壁有不锈钢或硅树脂或有机高分子塑料保护层。
5. 权利要求 2 所述的专用装置，所述光纤 ATR 探头的结构的形状是圆锥形或圆柱斜截面形。
6. 权利要求 2 所述的专用装置，所述中红外入射光纤及出射光纤是用透红外材料制成的实芯光纤或有金属镀层的空芯光纤。
7. 权利要求 1 所述的专用装置，其中光路部分整体密封，光纤采样附件与专用装置的其它部分可以通过仪器外部的接头连接或分离。
8. 一种检测生物体组织分子结构变化的方法，其操作步骤是：使用权利要求 1 所述的专用装置，将光纤 ATR 探头放在待测部位的皮肤表面扫描 1 次以上，仪器的分辨率 25 达为 $1\text{-}32 \text{ cm}^{-1}$ ，常用 4 cm^{-1} 或 8 cm^{-1} ，光谱范围为： $800\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ 。
9. 权利要求 8 所述的方法，所述生物体组织是乳腺，光谱范围为 $800\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ 。
10. 权利要求 8 所述的方法，所述生物体组织是甲状腺，光谱范围为 $2800\text{-}3800 \text{ cm}^{-1}$ 和 $1000\text{-}1800 \text{ cm}^{-1}$ 。
11. 权利要求 8 所述的方法，所述生物体组织是腮腺，光谱范围为 $800\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ 。
12. 权利要求 8 所述的方法，所述生物体组织是胆、胃、肝，光谱范围为 $2800\text{-}3800 \text{ cm}^{-1}$ 和 $1000\text{-}1800 \text{ cm}^{-1}$ 。

13. 一种通过检测生物体组织分子结构的变化来鉴别人体组织病变的方法，其特征在于利用中红外光谱仪和中红外光纤 ATR 探头检测人体体表组织，以及根据 1200-1800cm⁻¹ 和 2800-3800cm⁻¹ 波段范围内生物体组织的特征吸收峰的峰位、峰强和 5 峰形（峰面积）的变化而确定的判据，判定生物体组织病变程度。其操作步骤是：使用权利要求 1 所述的专用装置，将光纤 ATR 探头放在待测部位的皮肤表面扫描 1 次以上，仪器的分辨率为 1 cm⁻¹-32 cm⁻¹，光谱范围为：800-4000 cm⁻¹。

14. 一种通过检测生物体组织分子结构的变化来鉴别人体组织病变的方法，包括以下步骤：

选定仪器工作参数，所述工作参数包括扫描速度，扫描次数，仪器分辨率，光谱 10 范围；

扫描空气背景，得到背景光谱；

用酒精和水清洗待测部位处体表皮肤；

待酒精和水全部挥发后，将中红外光纤 ATR 探头紧贴待测处皮肤，进行测试；

扫描并记录皮肤光谱；

15 将所得光谱与数据库中正常及肿瘤的光谱数据自动进行处理，分析；及判断该处病变组织是否为恶性肿瘤。

16. 权利要求 14 所述的方法，所扫描的光谱范围是 800-4000 cm⁻¹。

17. 权利要求 14 所述的方法，所扫描的光谱范围是 1200-1800 cm⁻¹。

18. 权利要求 14 所述的方法，分辨率为 1-32 cm⁻¹，

20 19. 权利要求 14 所述的方法，分辨率为 4 或 8 cm⁻¹。

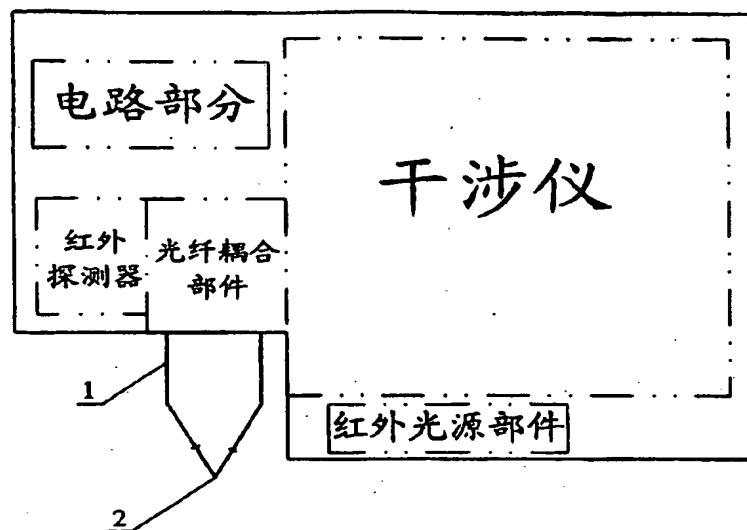


图 1

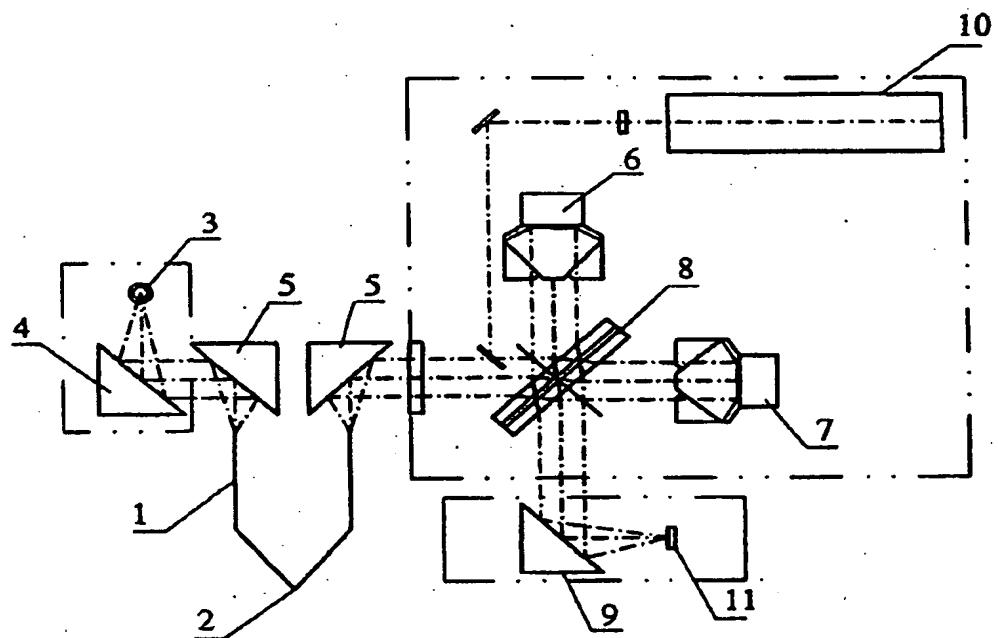


图 2

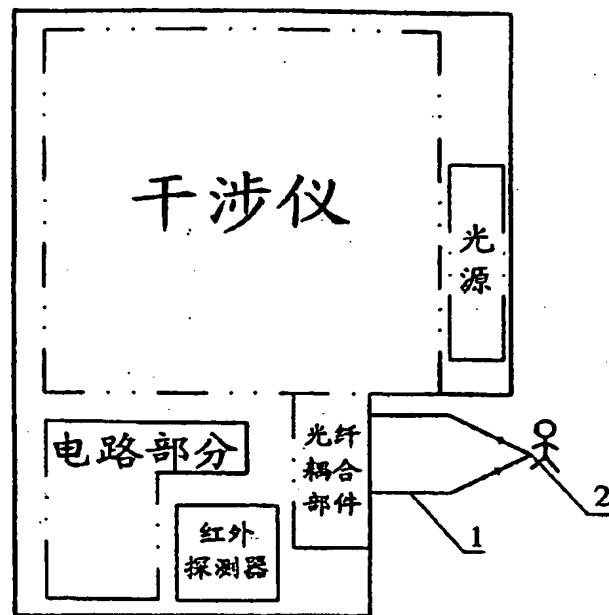


图 3

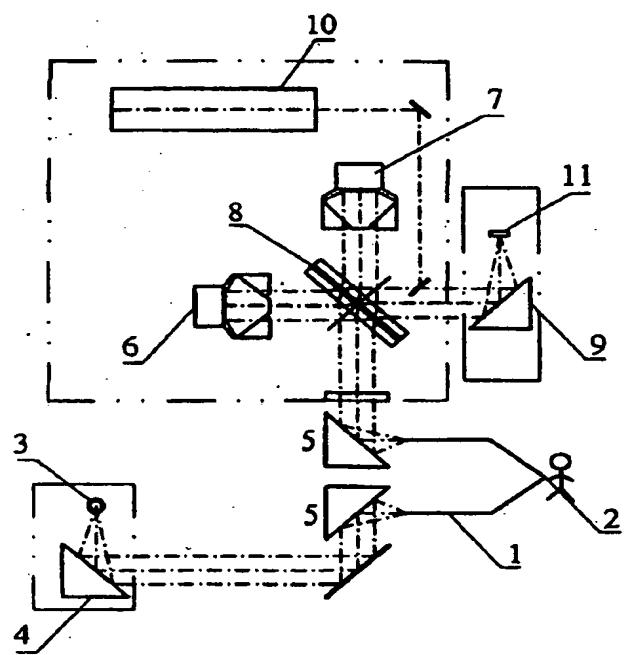


图 4

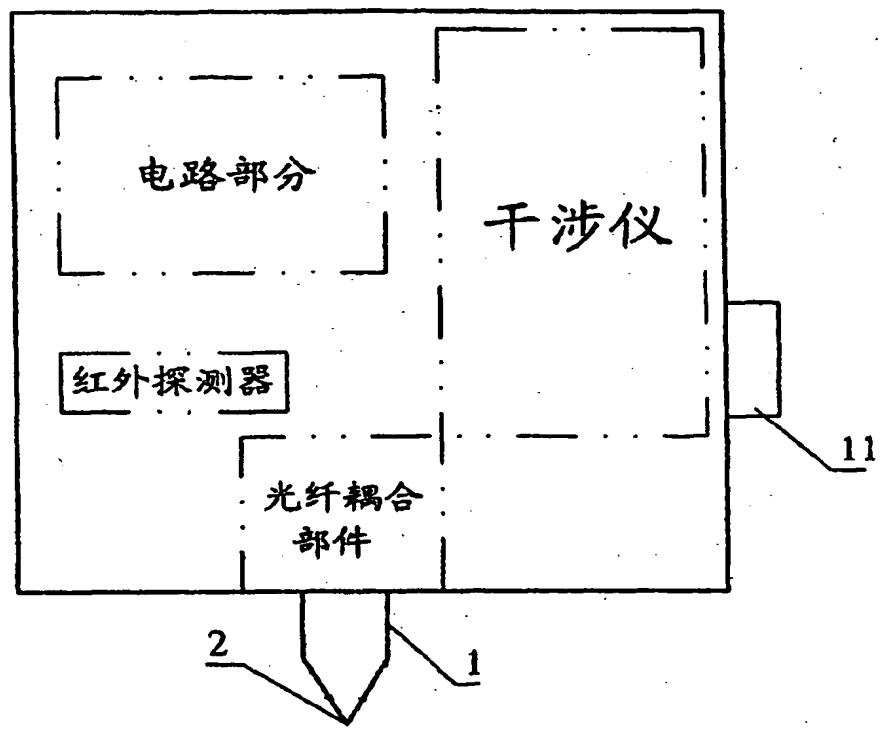


图 5

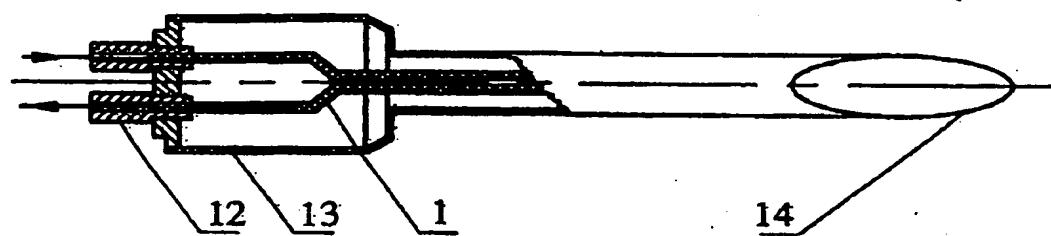


图 6

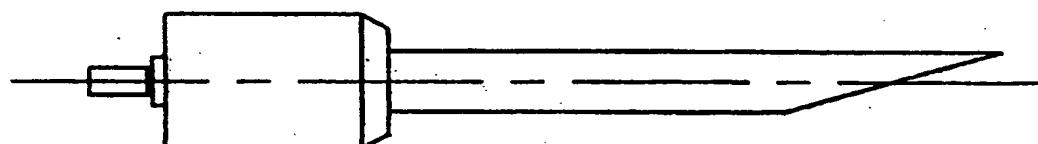


图 7

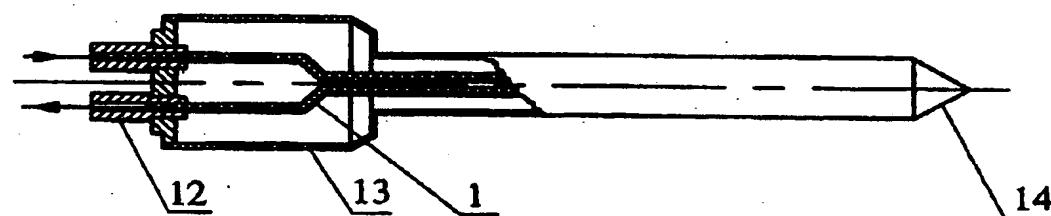


图 8

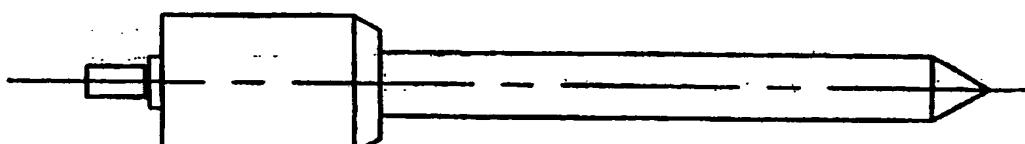


图 9

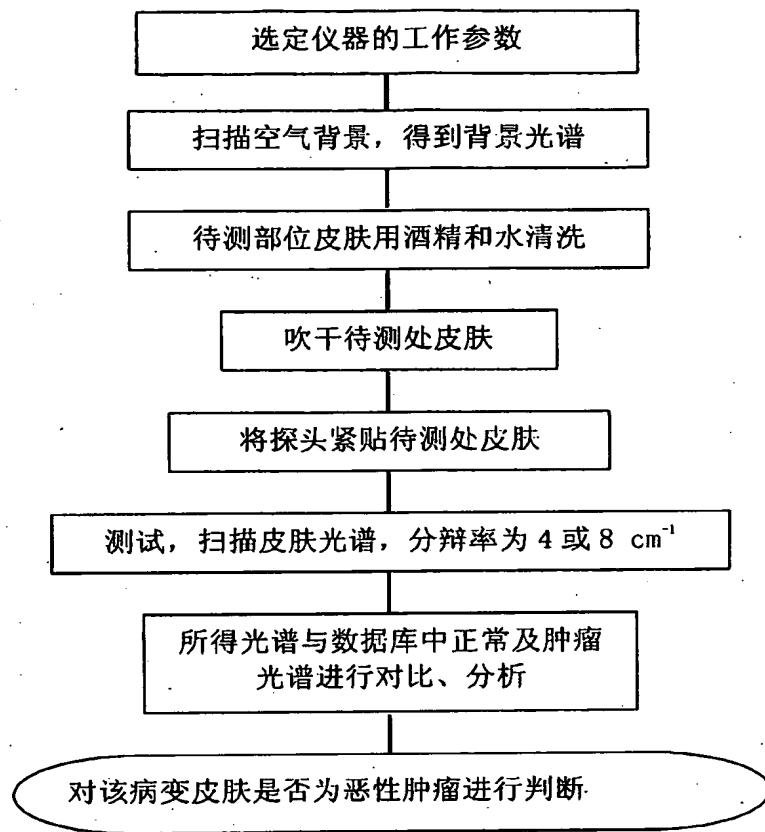


图 10

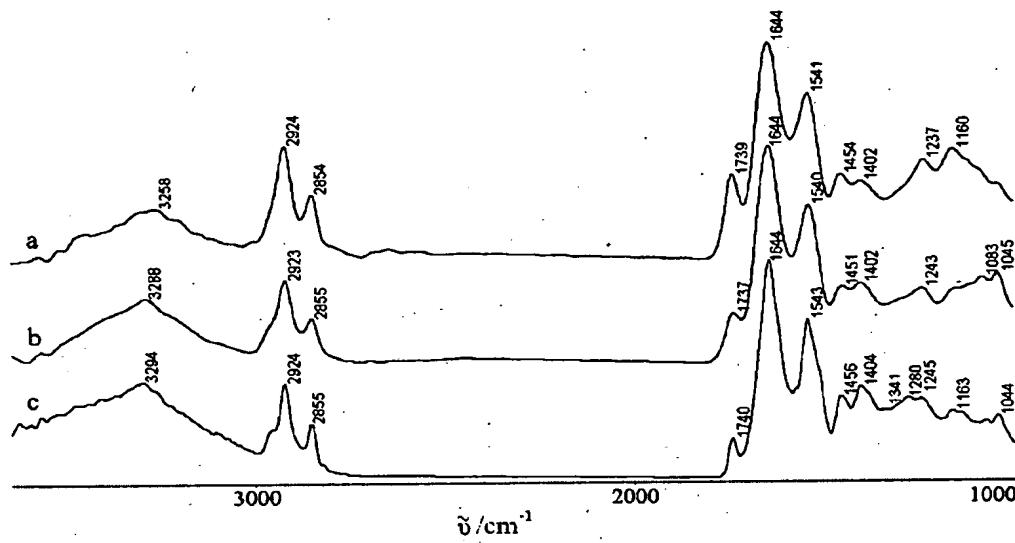


图 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/000079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ A61B5/00 G01N21/35 G01N21/31 G01N21/25 G01N21/17 G01N21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC,WPI,PAJ,CNPAT: FTIR FT IR optical fiber fiber optic fiber optics noninvasive infrared ultrared IR ATR attenuated total reflectance fourier transform tumor phyma cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN,A,1397794 (PEKING UNIVERSITY et al) 19.February 2003 (19.02.2003), page 9,embodiment 2, figures 1, 3, 4	1, 7
X	CN,A,1444726 (LIFESCAN INC) 24.September 2003 (24.09.2003), page 8,line 15–16, page 19,line 27–page 20,line16, figures 2, 3	1
X	US,A1,2002/0072676 (Natalia I.Afanassieva) 13.June 2002 (13.06.2002), paragraph 44–54, figures 1–6	1, 8–12
A	CN,A,1194133 (PEKING UNIVERSITY) 30.September 1998 (30.09.1998), the whole document	1, 8
A	US,B2,6574490 (Rio Grande Medical Technologies,Inc) 03.June 2003 (03.06.2003), the whole document	1–12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"R" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
04.April 2005 (04.04.2005)

Date of mailing of the international search report

11 · MAY 2005 (11 · 05 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN

The state Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Zhang Wei


Telephone No. (86-10)62085846

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2005/000079**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13–18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
diagnostic methods
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2005/000079
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family Members	Publication Date
CN,A,1397794	19.02.2003	None	
CN,A,1444726	24.09.2003	MX,A,2002011937 CA,A,2410907 WO,A,0192857 AU,A,6329001 NO,A,20025702 EP,A,1301773 TW,B,541417 CZ,A,20024195 JP,T,2003535329 PL,A,360200	01.04.2003 06.12.2001 06.12.2001 11.12.2001 29.01.2003 16.04.2003 11.07.2003 15.10.2003 25.11.2003 06.09.2004
US,A1,2002/0072676	13.06.2002	None	
CN,A,1194133	30.09.1998	CN,B,1095355	04.12.2002
US,B2,6574490	03.06.2003	CA,A,2445868 WO,A,02082990 US,A,2003023152 EP,A,1379166	24.10.2002 24.10.2002 30.01.2003 14.01.2004

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/000079

A. 主题的分类

IPC⁷ A61B5/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷ A61B5/00 G01N21/35 G01N21/31 G01N21/25 G01N21/17 G01N21/00

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT: 红外 光纤 傅立叶 肿瘤 癌 测

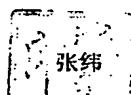
EPODOC,WPI,PAJ: FTIR FT IR optical fiber fiber optic fiber optics noninvasive infrared ultra red IR ATR attenuated total reflectance fourier transform tumor phyma cancer

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN,A,1397794 (北京大学等) 19.2月 2003 (19.02.2003), 说明书第9页 实施例2, 附图1、3、4	1、7
X	CN,A,1444726 (生命扫描有限公司) 24.9月 2003 (24.09.2003), 说明书 第8页第15—16行、第19页第27行—第20页第16行, 附图2、3	1
X	US,A1,2002/0072676 (Natalia I.Afanassieva) 13.6月 2002 (13.06.2002), 说明书第44—54段, 附图1—6	1、8-12
A	CN,A,1194133 (北京大学) 30.9月 1998 (30.09.1998), 全文	1、8
A	US,B2,6574490 (Rio Grande Medical Technologies, Inc) 03.6月 2003 (03.06.2003), 全文	1—12

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

- * 引用文件的具体类型:
- "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
- "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
- "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
- "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
- "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
- "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
- "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
- "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
- "&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期 04.4月 2005 (04.04.2005)	国际检索报告邮寄日期 11·5月 2005 (11·05·2005)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蔚蓝国际西土城路6号 100088 传真号: (86-10)62019451	授权官员  张伟 电话号码: (86-10)62085846

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/000079

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 13—18

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:
疾病的诊断方法

2. 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,
具体地说:

3. 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明;
包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/000079

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN,A,1397794	19.02.2003	无	
CN,A,1444726	24.09.2003	MX,A,2002011937 CA,A,2410907 WO,A,0192857 AU,A,6329001 NO,A,20025702 EP,A,1301773 TW,B,541417 CZ,A,20024195 JP,T,2003535329 PL,A,360200	01.04.2003 06.12.2001 06.12.2001 11.12.2001 29.01.2003 16.04.2003 11.07.2003 15.10.2003 25.11.2003 06.09.2004
US,A1,2002/0072676	13.06.2002	无	
CN,A,1194133	30.09.1998	CN,B,1095355	04.12.2002
US,B2,6574490	03.06.2003	CA,A,2445868 WO,A,02082990 US,A,2003023152 EP,A,1379166	24.10.2002 24.10.2002 30.01.2003 14.01.2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference IP040066	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/CN2005/000079	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 January 2005 (18.01.2005)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 January 2004 (19.01.2004)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant PEKING UNIVERSITY			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. I	Basis of the report
<input type="checkbox"/>	Box No. II	Priority
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
<input type="checkbox"/>	Box No. IV	Lack of unity of invention
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
<input type="checkbox"/>	Box No. VI	Certain documents cited
<input type="checkbox"/>	Box No. VII	Certain defects in the international application
<input type="checkbox"/>	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. +41 22 338 82 70</p>	<p>Date of issuance of this report 24 July 2006 (24.07.2006)</p> <p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">Nora Lindner</p> <p>e-mail: pt02@wipo.int</p>
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
100083

CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT LTD
15/F., Bldg.B, Tsinghua Tongfang Hi-Tech Plaza, No.1
Wangzhuang Rd., Haidian District,

Beijing, P.R.China
ZHU Jingui

PCT

REC'D 24 MAY 2005
WIPO
PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43 bis.1)

Date of mailing

(day/month/year)
11 MAY 2005 (11 . 05 . 2005)

Applicant's or agent's file reference
IP040066

REPLY DUE within months/days from
the above date of mailing

International application No. PCT/CN2005/000079	International (day/month/year) 18.January 2005 (18.01.2005)	Priority date (day/month/year) 19.January 2004 (19.01.2004)
--	---	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC⁷ A61B5/00

Applicant

PEKING UNIVERSITY ETAL

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i)with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No.VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the international application
- Box No.VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/CN The state Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Date of completion of this opinion 04.April 2005 (04.04.2005)	Authorized officer  Zhang Wei Telephone No. 86-10-62085846
--	--	--

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CN2005/000079

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

a sequence listing
 table(s) related to the sequence listing

b. format of material

on paper
 in electronic form

c. time of filing/furnishing

contained in the international application as filed.
 filed together with the international application in electronic form.
 furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. in addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CN2005/000079

Box No.III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

This questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application,
 claims Nos. 13-18

because: They are diagnostic methods.

the said international application, or the said claims Nos.

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination(*specify*):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 13-18
 a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).
 a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CN2005/000079

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.I(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
-----------	---

1. Statement:

Novelty (N)	Claims <u>2-6, 8-12</u>
	Claims <u>1, 7</u>
Inventive step (IS)	Claims <u>2-6</u>
	Claims <u>1, 7-12</u>
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-12</u>
	Claims _____

2. Citations and explanations

Claims 1~12 meet the requirement of PCT Article 33(4).

The document 1(CN,A,1397794) relates to a method and apparatus for detecting infrared spectrum of organism tissue(page 9,embodiment 2, figures 1、3、4). The apparatus consists of a FT-IR Spectrometer, an infrared optical fiber and an ATR probe(corresponding to the optical fiber sampling accessory in the claim 1), an optical interface 14 which is an spherical mirror or a flat mirror (corresponding to the optical fiber coupling assembly in the claim 1) and a detector (corresponding to the infrared detector in the claim 1). The infrared optical fiber, the ATR probe, the spherical mirror or the flat mirror and the detector are on the right side of the FT-IR Spectrometer. So all the features of the claim 1 are disclosed in the document 1, the claim 1 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2).

The document 1 also discloses that the optical path is sealed integrally and there is a coupling assembly between the optical fiber and the other assemblies. So the additional features of claim 7 are disclosed in the document 1, the claim 7 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2).

The document 2 (US,A1,2002/0072676) relates to an apparatus and method for spectroscopic analysis of human or animal tissue in or body fluids(paragraph 44-54 , figures 1-6). The apparatus consists of a FT-IR spectrometer 23. The light from an IR source 24 is focused into an optical fiber. A fiber probe 27 (the optical fiber and the fiber probe corresponding to the optical fiber sampling accessory in the claim 1) inputs and outputs the infrared radiation via focusing lenses or spherical mirrors 26,29 (corresponding to the optical fiber coupling assembly in the claim 1) . The reflected light is collected by a detector 30 (corresponding to the infrared detector in the claim 1) . The fiber probe 27, the focusing lenses or the spherical mirrors 26,29 and the detector 30 are on the right side of the FT-IR Spectrometer. So all the features of the claim 1 are disclosed in the document 2, the claim 1 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2) .

In the embodiment of figure 6 (b) , a method of ex vivo measurements at the surface of skin tissue is disclosed, wherein the range of the spectrum is about $3100-3700\text{ cm}^{-1}$. The difference between the method disclosed in the embodiment of figure 6 (b) and the independent claim 8 is that the resolution is not disclosed in the embodiment of figure 6 (b) . As the resolution of 4 cm^{-1} is disclosed in the embodiment of figure 4, and the resolution always holds the line, it is obvious for those skilled in the art to apply the resolution of 4 cm^{-1} to the embodiment of figure 6 (b) to realize the method of the independent claim 8. So independent claim 8 does not have an inventive step, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (3) .

The document 2 also discloses that the method in the embodiment of figure 6(b) could be applied to breast cancer and tumorous tissues from lung, kidney, prostate, stomach, and glands etc, wherein the range of the spectrum is about $3100-3700\text{ cm}^{-1}$. So claims 9-12 do not have an inventive step, and do not meet the requirement of PCT Article 33 (3) .

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference IP040066	FOR FURTHER ACTION	
	See item 4 below	
International application No. PCT/CN2005/000079	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 January 2005 (18.01.2005)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 January 2004 (19.01.2004)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant PEKING UNIVERSITY		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. I	Basis of the report
<input type="checkbox"/>	Box No. II	Priority
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
<input type="checkbox"/>	Box No. IV	Lack of unity of invention
<input checked="" type="checkbox"/>	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
<input type="checkbox"/>	Box No. VI	Certain documents cited
<input type="checkbox"/>	Box No. VII	Certain defects in the international application
<input type="checkbox"/>	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Date of issuance of this report 24 July 2006 (24.07.2006)
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer
--------------------------------	--------------------

e-mail: pt02@wipo.int	Nora Lindner
-----------------------	--------------

专利合作条约

发信人：国际检索单位

收信人：

100083

中国北京市海淀区王庄路 1 号清华同方科技大厦 B 座 15 层

中科专利商标代理有限责任公司

朱进桂

REC'D 24 MAY 2005

PCT

WIPO

PCT

国际检索单位书面意见

(PCT 细则 43 之二 .1)

发文日(日/月/年)
11 · 5 月 2005 (11 · 05 · 2005)

后续行为

见下面第 2 段

申请人或代理人的档案号

IP040066

国际申请号

PCT/CN2005/000079

国际申请日(日/月/年)

18.1 月 2005 (18.01.2005)

优先权日(日/月/年)

19.1 月 2004 (19.01.2004)

国际专利分类(IPC)或国家分类和 IPC 两种分类

IPC⁷ A61B5/00

申请人

北京大学 等

1. 本意见包括关于下列各项的内容：

- I 意见的基础
- II 优先权
- III 不作出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV 缺乏发明的单一性
- V 按照细则 43 之而.1(a)(i) 关于新颖性、创造性和工业实用性的理由；支持这种意见的引证和解释
- VI 引用的某些文件
- VII 国际申请中的某些缺陷
- VIII 对国际申请的某些意见

2. 后续行为

如果提出初步审查要求书，本次意见将被视为国际初步审查单位 (IPEA) 的一次书面意见（如果申请人选择的国际初步审查单位非本机构，而且所选国际初步审查单位已按照细则 66.1 之二 (b) 通知国际局将不考虑国际检索单位的书面意见时例外）。

如本书面意见被视为国际初步审查单位的书面意见，则请申请人在自 PCT/ISA/220 发文之日起 3 个月内或自优先权日起 22 个月内（以后届满者为准）向国际初步审查单位提交书面答复并提交修改（如适用），

3. 详细信息请见 PCT/ISA/220 表格的说明

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区菊门桥西土城路 6 号 100088 传真号： (86-10)62019451	完成本意见的日期 04.4 月 2005 (04.04.2005)	受权官员  电话号码： (86-10)62085846
---	--------------------------------------	--

PCT/ISA/237 表(扉页) (2005 年 4 月)

国际检索单位书面意见

国际申请号

PCT/CN2005/000079

I. 意见的基础

1、关于语言，制定书面意见将基于：

申请提出时使用的语言。
 该申请的_____语言译文，为了国际检索的目的提供该种语言的译文(细则 12.3(a)和 23.1(b))。

2、关于国际申请中所公开的核苷酸和/或氨基酸序列表和对所称发明的必要性，该书面意见是在下列基础上制定的：

a. 材料的类型

序列表
 与序列表相关的表格

b. 材料的形式

纸件形式
 电子形式

c. 提交/提供时间

包括于已提交的国际申请。
 以电子形式与国际申请一起提交。
 为检索之用随后提交本国际检索单位。

3、 另外，在提交/提供了多个核苷酸和/或氨基酸序列表和/或与其相关的表格的版本或副本的情况下，提供了关于后提交的或附加的副本与已提交的国际申请中的序列表相同或未超出国际申请中序列表范围(如适用)的声明。

4. 补充意见

III. 对新颖性、创造性和工业实用性不做出意见

对于

整个国际申请
 权利要求 13—18

没有审查要求保护的发明看来是否具备新颖性、创造性(非显而易见性), 或者工业实用性的问题, 因为:

该国际申请, 或者该权利要求 13—18

涉及下列无须进行国际初步审查的主题(具体说明):

权利要求 13—18 涉及疾病诊断方法。

说明书、权利要求或者附图(下面特别指明的部分)或者权利要求

不清楚, 以致不能够形成任何有意义的意见(具体说明):

权利要求书或权利要求 _____ 没有得到说明书的充分支持, 以致不能形成任何有意义的意见。

对权利要求 13—18 没有做出国际检索报告。

没有序列表, 无法做出有意义的书面意见; 申请人在规定的期限内:
 没有提交符合《行政规程》附录 C 规定标准的纸件形式的序列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的序列表。
 没有提交符合《行政规程》附录 C 规定标准的电子形式的序列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的序列表。
 在答复根据细则 13 条之三.1 (a) 或(b) 的通知提交序列表时, 没有缴纳所要求的后提交费用。

没有与序列表相关的表格, 无法做出有意义的书面意见; 申请人在规定的期限内没有提交符合行政规程附录 C 之二规定的技术要求的电子形式的表格, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的表格。

与核苷酸和/或氨基酸序列表相关的表格, 如果仅以电子形式提交, 不符合行政规程附录 C 之二的技术要求。

更多细目见补充栏

国际检索单位书面意见

国际申请号

PCT/CN2005/000079

V. 按细则 43 之二. 1 关于新颖性、创造性或工业实用性的理由；支持这种意见的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求 <u>2—6、8—12</u>	是
	权利要求 <u>1、7</u>	否
创造性(IS)	权利要求 <u>2—6</u>	是
	权利要求 <u>1、7—12</u>	否
工业实用性(IA)	权利要求 <u>1—12</u>	是
	权利要求 _____	否

2. 引证和解释

权利要求 1—12 满足 PCT 条约第 33 条第 (4) 款的规定。

文献 1 (CN,A,1397794) 公开了一种检测生物体组织红外光谱的方法及其专用装置，其中 (说明书第 9 页实施例 2；附图 1、3、4) 公开了该装置包括傅立叶变换红外光谱检测装置、中红外光纤和 ATR 探头 (对应于权利要求 1 的光纤采样附件)、光纤接口 14 为球形聚光镜和扩束镜或平面镜 (对应于权利要求 1 的光纤耦合部件)、检测器 (对应于权利要求 1 的红外探测器部件)，中红外光纤和 ATR 探头、光纤接口 14 和检测器位于傅立叶变换红外光谱检测装置的右边。由此可见，文献 1 已公开了权利要求 1 的全部技术特征，因此，权利要求 1 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

文献 1 还公开了光路部分整体密封，光纤与光学系统间具有耦合件，由此可见，文献 1 已公开了从属权利要求 7 的全部附加技术特征，因此，从属权利要求 7 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

文献 2 (US,A1,2002/0072676) 公开了一种对人或动物的组织或体液进行光谱分析的装置和方法，其中 (说明书第 44—54 段，附图 1—6) 该装置包括 FTIR 光谱仪 23，光源 24 发出的光聚焦到光纤中，光纤探头 27 (光纤和光纤探头对应于权利要求 1 的光纤采样附件) 输入和输出由球面透镜 26、29 (对应于权利要求 1 的光纤耦合部件) 聚焦的红外光，探测器 30 (对应于权利要求 1 的红外探测器部件) 收集反射光，光纤、光纤探头 27，球面透镜 26、29 和探测器 30 位于 FTIR 光谱仪的右边。由此可见，文献 2 已公开了权利要求 1 的全部技术特征，因此，权利要求 1 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

附图 6(b) 的实施例公开了使用上述装置在皮肤组织表面进行体外检测，光谱范围为 $3100—3700\text{ cm}^{-1}$ ，附图 6(b) 的实施例公开的检测方法与独立权利要求 8 请求保护的方法相比，区别在于：没有公开检测时仪器的分辨率。在文献 2 附图 4 的实施例中公开了检测时仪器的分辨率为 4 cm^{-1} ，由于仪器的分辨率在检测时通常保持不变，因此本领域普通技术人员很容易想到在附图 6(b) 的实施例公开的检测方法中仪器也使用 4 cm^{-1} 的分辨率。由此可见，在文献 2 附图 6(b) 的实施例的基础上，结合附图 4 的实施例可得到独立权利要求 8 的全部技术特征，因此，独立权利要求 8 不具备创造性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (3) 款的规定。

文献 2 附图 6(b) 的实施例中还公开了所述方法可用于胸、肺、肾、前列腺、胃、肺和腺体癌的诊断，光谱范围为 $3100—3700\text{ cm}^{-1}$ ，由此可见，文献 2 附图 6(b) 的实施例已公开了从属权利要求 9—12 的全部附加技术特征，因此，从属权利要求 9—12 不具备创造性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (3) 款的规定。

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

100083

CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT LTD
15/F., Bldg.B, Tsinghua Tongfang Hi-Tech Plaza, No.1
Wangzhuang Rd., Haidian District,
Beijing, P.R.China
ZHU Jingui

PCT

REC'D 24 MAY 2005
IPEO
PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43 bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) 11 MAY 2005 (11.05.2005)

Applicant's or agent's file reference IP040066	REPLY DUE within months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/CN2005/000079	International filing date Priority date (day/month/year) 18.January 2005 (18.01.2005) 19.January 2004 (19.01.2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC ⁷ A61B5/00	
Applicant PEKING UNIVERSITY ETAL	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the international application
- Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/CN The state Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Date of completion of this opinion 04.April 2005 (04.04.2005)	Authorized officer Zhang Wei Telephone No. 86-10-62085846
--	--	---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CN2005/000079

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material
 a sequence listing
 table(s) related to the sequence listing

b. format of material
 on paper
 in electronic form

c. time of filing/furnishing
 contained in the international application as filed.
 filed together with the international application in electronic form.
 furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. in addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CN2005/000079

Box No.III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

This questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application,
 claims Nos. 13-18

because: They are diagnostic methods.

the said international application, or the said claims Nos.

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination(*specify*):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 13-18
 a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions,
and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative
Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a)
or (b).
 a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the
prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-
bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and
manner acceptable to it.
 the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the
technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CN2005/000079

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement:

Novelty (N)	Claims <u>2-6, 8-12</u>
	Claims <u>1, 7</u>
Inventive step (IS)	Claims <u>2-6</u>
	Claims <u>1, 7-12</u>
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-12</u>
	Claims _____

2. Citations and explanations

Claims 1~12 meet the requirement of PCT Article 33(4).

The document 1(CN,A,1397794) relates to a method and apparatus for detecting infrared spectrum of organism tissue(page 9,embodiment 2, figures 1、3、4). The apparatus consists of a FT-IR Spectrometer, an infrared optical fiber and an ATR probe(corresponding to the optical fiber sampling accessory in the claim 1), an optical interface 14 which is an spherical mirror or a flat mirror (corresponding to the optical fiber coupling assembly in the claim 1) and a detector (corresponding to the infrared detector in the claim 1) . The infrared optical fiber, the ATR probe, the spherical mirror or the flat mirror and the detector are on the right side of the FT-IR Spectrometer. So all the features of the claim 1 are disclosed in the document 1, the claim 1 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2) .

The document 1 also discloses that the optical path is sealed integrally and there is a coupling assembly between the optical fiber and the other assemblies. So the additional features of claim 7 are disclosed in the document 1, the claim 7 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2) .

The document 2 (US,A1,2002/0072676) relates to an apparatus and method for spectroscopic analysis of human or animal tissue in or body fluids(paragraph 44-54 , figures 1-6). The apparatus consists of a FT-IR spectrometer 23. The light from an IR source 24 is focused into an optical fiber. A fiber probe 27 (the optical fiber and the fiber probe corresponding to the optical fiber sampling accessory in the claim 1) inputs and outputs the infrared radiation via focusing lenses or spherical mirrors 26,29 (corresponding to the optical fiber coupling assembly in the claim 1) . The reflected light is collected by a detector 30 (corresponding to the infrared detector in the claim 1) . The fiber probe 27, the focusing lenses or the spherical mirrors 26,29 and the detector 30 are on the right side of the FT-IR Spectrometer. So all the features of the claim 1 are disclosed in the document 2, the claim 1 is not new, and does not meet the requirement of PCT Article 33 (2) .

In the embodiment of figure 6 (b) , a method of ex vivo measurements at the surface of skin tissue is disclosed, wherein the range of the spectrum is about $3100-3700\text{ cm}^{-1}$. The difference between the method disclosed in the embodiment of figure 6 (b) and the independent claim 8 is that the resolution is not disclosed in the embodiment of figure 6 (b) . As the resolution of 4 cm^{-1} is disclosed in the embodiment of figure 4, and the resolution always holds the line, it is obvious for those skilled in the art to apply the resolution of 4 cm^{-1} to the embodiment of figure 6 (b) to realize the method of the independent claim 8. So independent claim 8 does not have an inventive step, and does not meet the requirement of PCT Article 33. (3) .

The document 2 also discloses that the method in the embodiment of figure 6(b) could be applied to breast cancer and tumorous tissues from lung, kidney, prostate, stomach, and glands etc, wherein the range of the spectrum is about $3100-3700\text{ cm}^{-1}$. So claims 9-12 do not have an inventive step, and do not meet the requirement of PCT Article 33 (3) .

专利合作条约

发信人：国际检索单位

收信人：

100083

中国北京市海淀区王庄路1号清华同方科技大厦B座15层

中科专利商标代理有限责任公司

朱进桂

REC'D 24 MAY 2005

PCT

WIPO

PCT

国际检索单位书面意见

(PCT 细则 43 之二 .1)

发文日(日/月/年)
11·5月 2005 (11·05·2005)

申请人或代理人的档案号

IP040066

后续行为

见下面第 2 段

国际申请号

PCT/CN2005/000079

国际申请日(日/月/年)

18.1月 2005 (18.01.2005)

优先权日(日/月/年)

19.1月 2004 (19.01.2004)

国际专利分类(IPC)或国家分类和 IPC 两种分类

IPC⁷ A61B5/00

申请人

北京大学 等

1. 本意见包括关于下列各项的内容：

- I 意见的基础
- II 优先权
- III 不作出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV 缺乏发明的单一性
- V 按照细则 43 之而.1(a)(i) 关于新颖性、创造性或工业实用性的理由；支持这种意见的引证和解释
- VI 引用的某些文件
- VII 国际申请中的某些缺陷
- VIII 对国际申请的某些意见

2. 后续行为

如果提出初步审查要求书，本次意见将被视为国际初步审查单位(IPEA)的一次书面意见（如果申请人选择的国际初步审查单位非本机构，而且所选国际初步审查单位已按照细则 66.1 之二(b) 通知国际局将不考虑国际检索单位的书面意见时例外）。

如本书面意见被视为国际初步审查单位的书面意见，则请申请人在自 PCT/ISA/220 发文之日起 3 个月或自优先权日起 22 个月内（以后届满者为准）向国际初步审查单位提交书面答复并提交修改（如适用），

3. 详细信息请见 PCT/ISA/220 表格的说明

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号： (86-10)62019451	完成本意见的日期 04.4月 2005 (04.04.2005)	受权官员  电话号码： (86-10)62085846
---	-------------------------------------	--

国际检索单位书面意见

国际申请号

PCT/CN2005/000079

I. 意见的基础

1、关于语言，制定书面意见将基于：

申请提出时使用的语言。

该申请的_____语言译文，为了国际检索的目的提供该种语言的译文(细则 12.3(a)和 23.1(b))。

2、关于国际申请中所公开的核苷酸和/或氨基酸序列表和对所称发明的必要性，该书面意见是在下列基础上制定的：

a. 材料的类型

序列表

与序列表相关的表格

b. 材料的形式

纸件形式

电子形式

c. 提交/提供时间

包括于已提交的国际申请。

以电子形式与国际申请一起提交。

为检索之用随后提交本国际检索单位。

3、 另外，在提交/提供了多个核苷酸和/或氨基酸序列表和/或与其相关的表格的版本或副本的情况下，提供了关于后提交的或附加的副本与已提交的国际申请中的序列表相同或未超出国际申请中序列表范围（如适用）的声明。

4. 补充意见

III. 对新颖性、创造性和工业实用性不做出意见

对于

整个国际申请
 权利要求 13—18

没有审查要求保护的发明看来是否具备新颖性、创造性(非显而易见性), 或者工业实用性的问题, 因为:

该国际申请, 或者该权利要求 13—18

涉及下列无须进行国际初步审查的主题 (具体说明):

权利要求 13—18 涉及疾病诊断方法。

说明书、权利要求或者附图 (下面特别指明的部分)或者权利要求

不清楚, 以致不能够形成任何有意义的意见 (具体说明):

权利要求书或权利要求 _____ 没有得到说明书的充分支持, 以
致不能形成任何有意义的意见。

对权利要求 13—18 没有做出国际检索报告。

没有序列表, 无法做出有意义的书面意见; 申请人在规定的期限内:

没有提交符合《行政规程》附录 C 规定标准的纸件形式的序列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的序列表。

没有提交符合《行政规程》附录 C 规定标准的电子形式的序列表, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的序列表。

在答复根据细则 13 条之三.1 (a) 或(b)的通知提交序列表时, 没有缴纳所要求的后提交费用。

没有与序列表相关的表格, 无法做出有意义的书面意见; 申请人在规定的期限内没有提交符合行政规程附录 C 之二规定的技术要求的电子形式的表格, 并且国际检索单位也未获得形式和方式可以接受的表格。

与核苷酸和/或氨基酸序列表相关的表格, 如果仅以电子形式提交, 不符合行政规程附录 C 之二的技术要求。

更多细目见补充栏

V. 按细则 43 之二. 1 关于新颖性、创造性或工业实用性的理由；支持这种意见的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求 <u>2—6、8—12</u>	是
	权利要求 <u>1、7</u>	否
创造性(IS)	权利要求 <u>2—6</u>	是
	权利要求 <u>1、7—12</u>	否
工业实用性(IA)	权利要求 <u>1—12</u>	是
	权利要求 _____	否

2. 引证和解释

权利要求 1—12 满足 PCT 条约第 33 条第 (4) 款的规定。

文献 1 (CN,A,1397794) 公开了一种检测生物体组织红外光谱的方法及其专用装置，其中（说明书第 9 页实施例 2，附图 1、3、4）公开了该装置包括傅立叶变换红外光谱检测装置、中红外光纤和 ATR 探头（对应于权利要求 1 的光纤采样附件）、光纤接口 14 为球形聚光镜和扩束镜或平面镜（对应于权利要求 1 的光纤耦合部件）、检测器（对应于权利要求 1 的红外探测器部件），中红外光纤和 ATR 探头、光纤接口 14 和检测器位于傅立叶变换红外光谱检测装置的右边。由此可见，文献 1 已公开了权利要求 1 的全部技术特征，因此，权利要求 1 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

文献 1 还公开了光路部分整体密封，光纤与光学系统间具有耦合件，由此可见，文献 1 已公开了从属权利要求 7 的全部附加技术特征，因此，从属权利要求 7 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

文献 2 (US,A1,2002/0072676) 公开了一种对人或动物的组织或体液进行光谱分析的装置和方法，其中（说明书第 44—54 段，附图 1—6）该装置包括 FTIR 光谱仪 23，光源 24 发出的光聚焦到光纤中，光纤探头 27（光纤和光纤探头对应于权利要求 1 的光纤采样附件）输入和输出由球面透镜 26、29（对应于权利要求 1 的光纤耦合部件）聚焦的红外光，探测器 30（对应于权利要求 1 的红外探测器部件）收集反射光，光纤、光纤探头 27，球面透镜 26、29 和探测器 30 位于 FTIR 光谱仪的右边。由此可见，文献 2 已公开了权利要求 1 的全部技术特征，因此，权利要求 1 不具备新颖性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (2) 款的规定。

附图 6(b) 的实施例公开了使用上述装置在皮肤组织表面进行体外检测，光谱范围为 $3100—3700\text{ cm}^{-1}$ ，附图 6(b) 的实施例公开的检测方法与独立权利要求 8 请求保护的方法相比，区别在于：没有公开检测时仪器的分辨率。在文献 2 附图 4 的实施例中公开了检测时仪器的分辨率为 4 cm^{-1} ，由于仪器的分辨率在检测时通常保持不变，因此本领域普通技术人员很容易想到在附图 6(b) 的实施例公开的检测方法中仪器也使用 4 cm^{-1} 的分辨率。由此可见，在文献 2 附图 6(b) 的实施例的基础上，结合附图 4 的实施例可得到独立权利要求 8 的全部技术特征，因此，独立权利要求 8 不具备创造性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (3) 款的规定。

文献 2 附图 6(b) 的实施例中还公开了所述方法可用于胸、肺、肾、前列腺、胃、肺和腺体癌的诊断，光谱范围为 $3100—3700\text{ cm}^{-1}$ ，由此可见，文献 2 附图 6(b) 的实施例已公开了从属权利要求 9—12 的全部附加技术特征，因此，从属权利要求 9—12 不具备创造性，不满足 PCT 条约第 33 条第 (3) 款的规定。